

明 細 書

殺菌性ピリジン化合物の製造方法および殺菌性ピリジン化合物

技術分野

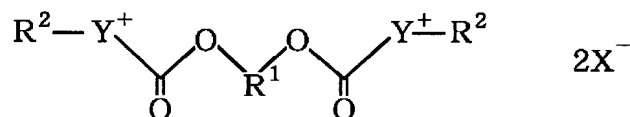
[0001] 本発明は、殺菌性を有する新規なピリジン化合物およびその工業的製造方法に関する。

背景技術

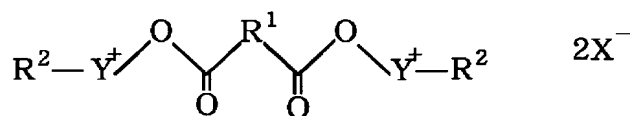
[0002] 細菌や真菌などに抗菌活性を発揮するビス第四級アンモニウム塩化合物は古くから知られており、現在も抗菌剤として広く実用化されている。しかしながら、現在用いられている抗菌性のビス第四級アンモニウム塩化合物は、通常、抗菌活性は優れているが、同時に該化合物の生分解生成物の残留毒性も高いため、該化合物の実際の使用に関しては、環境に対する安全性と水に対する溶解性および安定性に問題があり、その適用範囲には制限があった。また、従来のビス第四級アンモニウム塩化合物は、その抗菌力が糖質、蛋白質および脂質などに拮抗され、その抗菌力がpHの低い(酸性)領域では低下し、かつ上記化合物の細胞芽胞に効果がないなどの欠点があった。

[0003] そこで、下記一般式(A)および(B)で表されるビス第四級アンモニウム塩化合物(特許文献1)や、

一般式 (A)



一般式 (B)

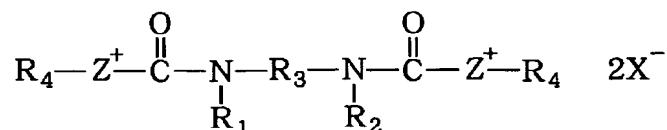


(上記式中、Yはピリジン環、キノリン環、イソキノリン環またはチアゾリン環を、R¹は炭素数2〜10のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R²はYの窒素原子に結合した炭素数6〜18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでもよい。Xはアニオン

を示す。)

[0004] 下記一般式(C)で表されるビス第四級アンモニウム塩化合物(特許文献2)、

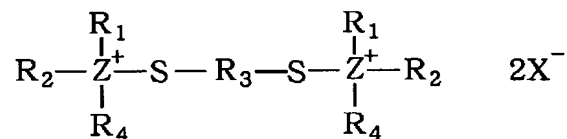
一般式 (C)



(上記式中、Zはピリジン環を示し、 R_1 および R_2 は同一または異なり、各々水素原子または炭素数1〜6のアルキル基を示し、 R_3 は炭素数3〜18のアルケニレン基を示し、 R_4 はZの環窒素原子に結合した炭素数6〜18のアルキル基またはアルケニル基を示し、Xはアニオンを示す。)

[0005] 下記一般式(D)で表されるビス第四級アンモニウム塩化合物(特許文献3)が報告されている。

一般式 (D)



(上記式中、Zはピリジン環またはキノリン環を、 R_3 は炭素数2〜18のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、 R_4 はZの窒素原子に結合した炭素数6〜18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでもよい。 R_1 および R_2 は同一または異なって、Zの窒素原子以外の原子に結合した炭素数1〜3のアルキル基、水酸基、アミノ基、炭素数1〜3のアルコキシ基あるいは水素原子を、Xはアニオンをそれぞれ示す。)

[0006] 特許文献1:特開平8-301703号公報

特許文献2:特開平10-095773号公報

特許文献3:特開平6-321902号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

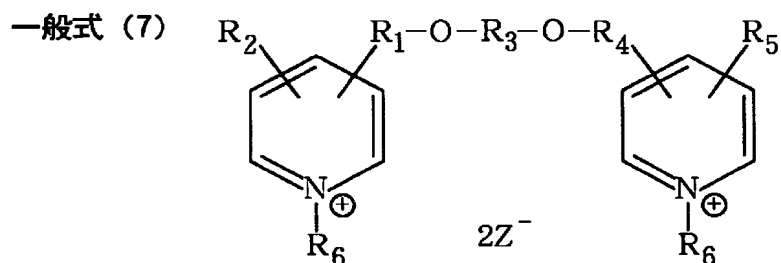
[0007] 上記の従来公知のビス第四級アンモニウム塩化合物よりも抗菌活性に極めて優れ、かつ生分解後の化合物は、残留毒性が少なく、地球環境に優しいビス第四級アン

モニウム塩化合物の開発が強く望まれている。

従って本発明の目的は、入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、下記一般式(7)



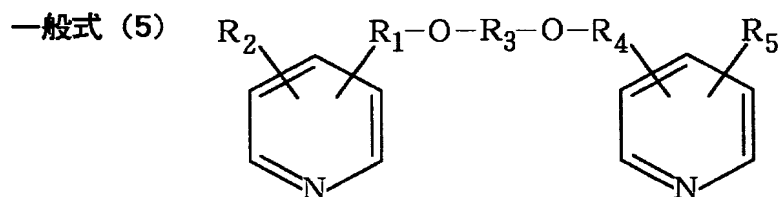
(但し、上記一般式(7)において、 R_1 および R_4 は、炭素数1〜4の直鎖もしくは分岐の同一または異なるアルキル基であり、 R_2 および R_5 は、水素原子、同一または異なるハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R_3 は、炭素数2〜12の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_6 は、炭素数1〜18(特に好ましくは炭素数8、10または12)の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、Zは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO_2R_7 基(R_7 は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である)である。)

で表される殺菌性ピリジン化合物およびその製造方法を提供する。当該化合物は抗菌性化合物として有用である。

上記化合物を製造する場合、以下の2つの工程に大別される。なお、以下の説明において R_1 〜 R_7 およびZは前記と同一意義を有するので、以下においては R_1 〜 R_7 およびZの説明は省略する。

[0009] すなわち、

1) 一般式(5)



で表されるピリジン化合物の合成。

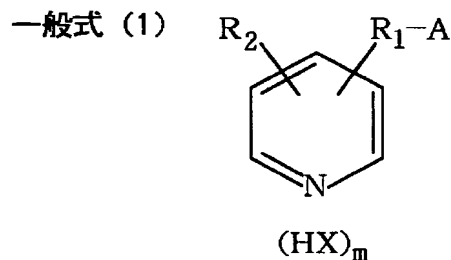
[0010] 2) 前記一般式(5)の化合物と一般式(6)

一般式 (6)



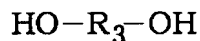
で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応による前記一般式(7)の殺菌性ピリジン化合物の合成。

[0011] 本発明者らは、最初に、前記一般式(5)で表される新規なピリジン化合物の合成方法について以下の計画を立案した。すなわち、一般式(1)



(但し、式中のAは、塩基の作用により脱離基として機能し、アルキルカチオンを生成し得る置換基であり、 R_1 および R_2 は前記の通りであり、Xは無機もしくは有機のプロトン酸の対アニオンであり、mは0～1である)で表されるピリジン化合物(m=0)もしくはその塩(m=1)と、下記一般式(2)

一般式 (2)



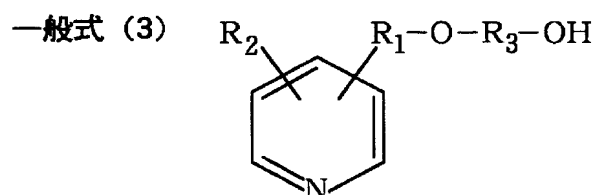
で表されるジオール類の求核置換反応によるエーテル結合生成である。この場合、ジオール類は塩基によりアルコキシドを生成して活性化される必要がある。前記一般

式(1)の塩を使用した場合には、該塩を中和するに足る塩基がさらに必要となる。

[0012] 本発明者らは、本計画に従い、

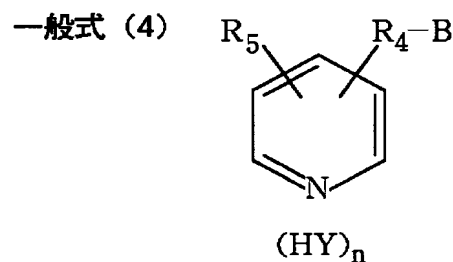
- 1) 脱離基として機能する置換基の選択。
- 2) 脱離を可能ならしめる塩基の選択。
- 3) 脱離を可能ならしめる溶媒種の選択。
- 4) 高選択的な反応条件の選択。

を主たる目的として鋭意研究を進めた結果、下記一般式(3)



で表されるピリジン化合物の効率的な製造方法を見いだした。

[0013] 次に、本発明者らは、前記一般式(3)で表されるピリジン化合物と下記一般式(4)



(但し式中のBは塩基の作用により脱離基として機能し、アルキルカチオンを生成し得る置換基であり、Yは無機もしくは有機のプロトン酸の対アニオンであり、R₄およびR₅は前記の通りであり、Bは前記Aと同一でも異なってもよく、Yは前記Xと同一でも異なってもよく、R₄は前記R₁と同一でも異なってもよく、R₅は前記R₂と同一でも異なってもよく、nは0〜1であり、前記mと同一でも異なってもよい)で表されるピリジン化合物(n=0)もしくはその塩(n=1)の求核置換反応による第2のエーテル結合の生成において、

- 1) 脱離基として機能する置換基の選択。

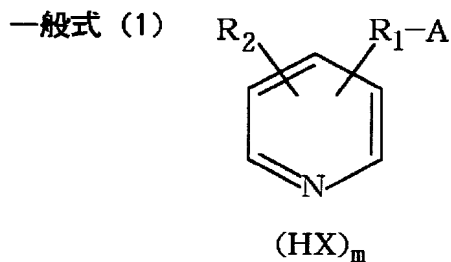
2) 脱離を可能ならしめる塩基の選択。

3) 脱離を可能ならしめる溶媒種の選択。

4) 高選択的な反応条件の選択。

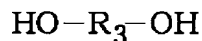
に着目して鋭意検討を進めた。該反応において、前記一般式(3)で表されるピリジン化合物は塩基によりアルコキシドを生成して活性化される必要がある。また、前記一般式(4)の塩を使用する場合は、該塩を中和するに足る塩基が必要になる。種々検討の結果、本発明者らは、前記一般式(5)で表されるピリジン化合物の効率的な製造方法を見だし、本発明を完成させるに至った。なお、以下の説明においてA、B、X、Y、mおよびnは前記と同一意義を有するので、以下においてはA、B、X、Y、mおよびnの説明は省略する。

[0014] 最後に、本発明者らは前記一般式(5)で表されるピリジン化合物と一般式(6)で表されるハロゲン化アルキルもしくはスルホン酸エステルの反応による、所望の前記一般式(7)で表される殺菌性ピリジン化合物の合成条件について鋭意検討した結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記一般式(1)

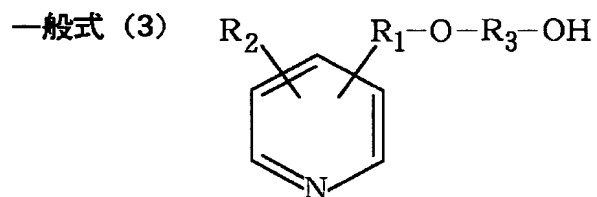


で表されるピリジン化合物と、下記一般式(2)

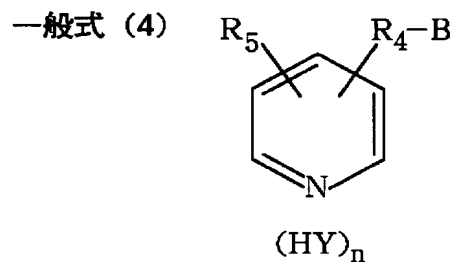
一般式 (2)



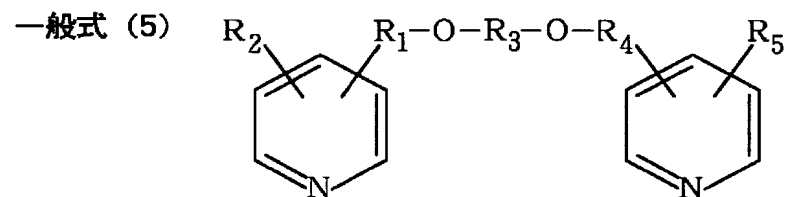
で表されるジオール類とを、強塩基の存在下に反応させることにより、下記一般式(3)



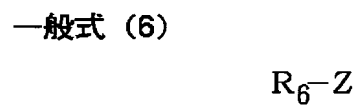
で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式(4)



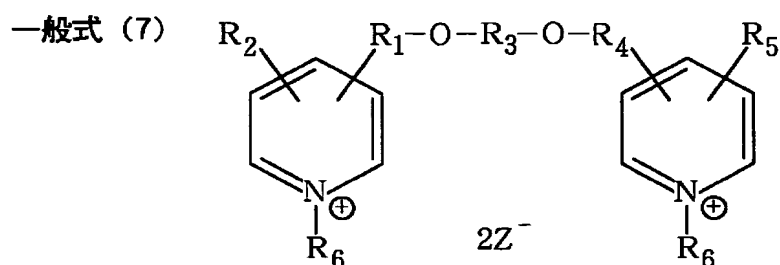
で表されるピリジン化合物とを強塩基の存在下に反応させることにより、下記一般式(5)



で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式(6)

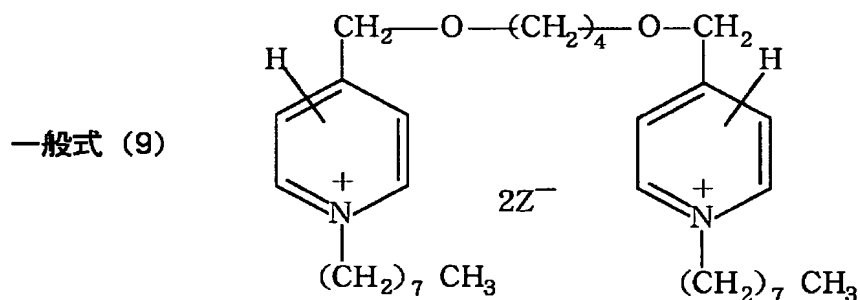
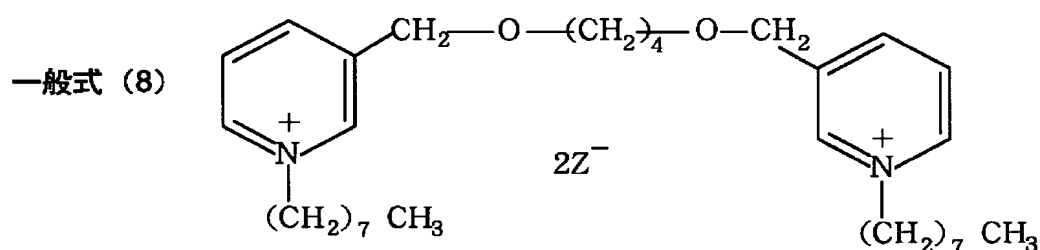


で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物とを反応させることを特徴とする下記一般式(7)

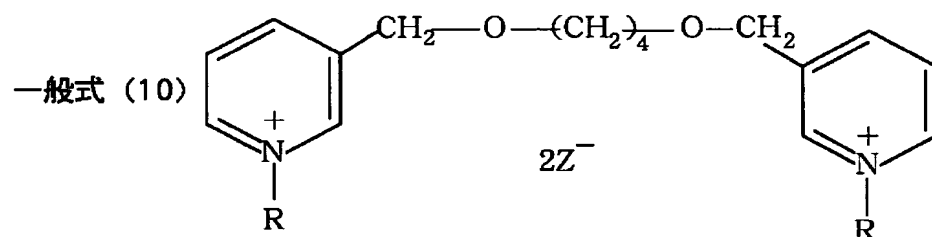


で表される新規な殺菌性ピリジン化合物およびその製造方法を提供する。

[0015] 上記一般式(7)に含まれる化合物の中で特に有効な殺菌性化合物は、下記一般式(8)、一般式(9)および一般式(10)で表わされる化合物である。



(上記式中のZは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO_2R_1 基(R_1 は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である)である。)



(上記式中のRは $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 基または $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 基であり、Zは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO_2R_1 基(R_1 は、低級アルキル基もしくは置換あるいは

無置換のフェニル基である)である。)

発明の効果

- [0016] 本発明によれば、入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0017] 次に好ましい実施の形態を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

前記一般式(1)で表されるピリジン化合物において、Aで示されるところの塩基の作用により脱離基として機能し、カルボカチオンを生成し得る置換基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基などが挙げられる。低級アルキルスルホニルオキシ基としてはメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基などが、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ基、4-メトキシベンゼンスルホニルオキシ基、4-クロロベンゼンスルホニルオキシ基などが挙げられる。基Aとしては特に塩素原子が好ましい。

- [0018] 一般式(1)において、 R_1 で示されるところの炭素数1〜4の直鎖もしくは分岐のアルキル基としては、 $-\text{CH}_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)-$ 基などが挙げられ、特に $-\text{CH}_2-$ 基が好ましい。 R_2 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ターシャリブチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。置換基 R_1 および R_2 の置換位置は特に限定されないが、 R_1 が、 $-\text{CH}_2-$ 基であり、 R_2 が水素原子であることが特に好ましい。

- [0019] さらに、一般式(1)において、Xは塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン、低級アルキルスルホニルオキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオン、低級アルキルカルボキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンなどが挙げられる。特に好ましいXは塩素アニオンである。ここで、低級アルキルスルホニルオキシアニオンとしては、メタンスルホニルオキシアニオン、

エタンスルホニルオキシアニオンなどが挙げられ、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオンとしては、ベンゼンスルホニルオキシアニオン、4-メチルベンゼンスルホニルオキシアニオン、4-メトキシベンゼンスルホニルオキシアニオン、4-クロロベンゼンスルホニルオキシアニオンなどが挙げられる。一方、低級アルキルカルボキシアニオンとしては、アセトキシアニオン、プロピオニルオキシアニオンなどが挙げられ、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンとしては、ベンゾイルオキシアニオン、4-メチルベンゾイルオキシアニオン、4-メトキシベンゾイルオキシアニオン、4-クロロベンゾイルオキシアニオンなどが挙げられる。

[0020] 一般式(1)において、 $m=0$ の場合は、一般式(1)の化合物は遊離のピリジン塩基であり、 $m=1$ の場合は対応する種々の無機酸もしくは有機酸塩である。

[0021] 出発原料の一般式(1)で表されるピリジン化合物は、種々の方法で入手可能である。例えば、2-クロロメチルピリジン、3-クロロメチルピリジン、4-クロロメチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩、2-ブロモメチルピリジン、3-ブロモメチルピリジン、4-ブロモメチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩、2-ヨードメチルピリジン、3-ヨードメチルピリジン、4-ヨードメチルピリジンおよびその塩、2-(メタンスルホニルオキシ)メチルピリジン、3-(メタンスルホニルオキシ)メチルピリジン、4-(メタンスルホニルオキシ)メチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩、2-(ベンゼンスルホニルオキシ)メチルピリジン、3-(ベンゼンスルホニルオキシ)メチルピリジン、4-(ベンゼンスルホニルオキシ)メチルピリジンなどの遊離塩基およびその塩などが使用できる。特に3-クロロメチルピリジンおよび4-クロロメチルピリジンが好ましい。

[0022] 一般式(2)において、 R_3 が炭素数2-12の直鎖もしくは分岐のアルキル基を有するジオール類は、種々の方法で入手可能であり、本発明に使用できる。例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 4-ブタンジオール、1, 2-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、1, 6-ヘキサンジオール、1, 8-オクタンジオール、1, 10-デカンジオール、2-メチル-2, 4-ペンタンジオール、2-エチル-1, 3-ヘキサンジオールなどのジオール類や2-ブテン-1, 4-ジオールのような不飽和結合を有するジオール類、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールのようなエーテル結合を有するジオール類も使用できる。

特に好ましいものは1, 4-ブタンジオールである。

- [0023] 一般式(2)で表されるジオール類に対して、一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の使用量は1当量モルから1.5当量モルが好ましく、1当量モルから1.1当量モルがさらに好ましい。
- [0024] 一般式(1)で表されるピリジン化合物と一般式(2)で表されるジオール類の反応により一般式(3)で表されるピリジン化合物を製する際には、種々の反応条件が可能である。本反応の実施には強塩基の存在が必須であり、これは一般式(2)で表されるジオール類が対応するアルコキシドを生成することが重要だからである。本反応に使用できる強塩基としては、金属リチウム、金属カリウム、金属ナトリウムおよびその水素化物、金属リチウム、金属カリウムまたは金属ナトリウムの水酸化物、メチルリチウム、ブチルリチウムなどのアルキルリチウム類、フェニルリチウム、リチウムターシャリブトキサイド、カリウムターシャリブトキサイド、ナトリウムターシャリブトキサイドなどの第3級アルカリ金属アルコキシドが挙げられ、経済性、安全性および簡便性から、ナトリウムターシャリブトキサイドおよびカリウムターシャリブトキサイドが好適である。なお、強塩基として上記アルカリ金属の水酸化物を用いる場合には、第4級アンモニウム塩などの相関移動触媒を用いることにより、前記ピリジン化合物とジオール類との反応速度を加速させることができるので好ましい。これらの強塩基は単独で用いても、2種以上組み合わせ用いても差し支えない。
- [0025] 本反応においては、一般式(1)で表されるピリジン化合物の遊離塩基を原料として使用する場合、使用する強塩基は約1当量モルである。さらに、一般式(1)で表されるピリジン化合物が塩を形成している場合は、使用する強塩基は、塩を中和するに足る約1当量モルと所望の反応に消費される約1当量モルを合した約2当量モルである。但し、転化率が低い場合は、一般式(1)で表されるピリジン化合物が消失するまで、強塩基を追加しても差し支えない。塩を中和する際に使用する強塩基と、所望の反応に使用する強塩基は、同一でも異なっても差し支えない。本反応の実施にあたっては、一般式(1)で表されるピリジン化合物が強塩基との接触によって変化しやすいため、予め、一般式(2)で表されるジオール類と強塩基の反応によりアルコキシドを生成させ、該アルコキシドと一般式(1)で表されるピリジン化合物を処理するか、

一般式(1)で表されるピリジン化合物と一般式(2)で表されるジオール類を予め混合しておき、次いで、混合物中に強塩基を添加することが好ましい。一般式(1)で表されるピリジン化合物が塩を形成している場合は、該化合物を遊離化させ得る量の強塩基を事前に添加し、前述の手順で処理することが可能である。

- [0026] 本反応は、通常、種々の溶媒の存在下に実施できるが、所望の反応に悪影響を及ぼさず、かつ、所望の反応において良好な転化率および選択率を与える溶媒としては、非プロトン性極性溶媒の使用が好ましい。非プロトン性極性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの環状エーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルイミダゾリジノンなどのアミド系溶媒などが好適に使用されるが、経済性、後処理の簡便さなどを考慮すると、ジメチルホルムアミドが最も好適な溶媒である。これらの溶媒は、単独で用いても、2種以上を混合して用いても差し支えない。溶媒の使用量は、原料である一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の溶解度および一般式(2)で表されるジオール類の溶解度および反応中に生成するアルカリ金属塩の分散様態を加味して、適宜選択できる。
- [0027] 本反応の温度は、 -20°C から使用する溶媒の常圧における沸点までを選択できる。好ましい反応温度は、 -20°C から室温であり、さらに好ましい反応温度は、 -10°C から 10°C である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーなどで追跡でき、原料の消失をもって反応の終了を確認できる。
- [0028] 本反応によって得られた、一般式(3)で表されるピリジン化合物は常法により、反応混合物から取り出すことができる。例えば、反応終了後の混合物を固液分離することにより生成したアルカリ金属塩を取り除き、母液を減圧下に濃縮した後、残液を水に分散後に抽出し、抽出液を減圧濃縮すればよい。より高純度の化合物は、一般式(3)で表されるピリジン化合物の塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩などの無機もしくは有機酸の塩を生成させ、必要により、それらの再結晶を行った後に塩を中和し、常法で処理することで得ることができる。
- [0029] 次いで、一般式(3)で表されるピリジン化合物を、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と強塩基の存在下に反応させることにより、一般式(5)で表されるピリジン化合物を製することができる。

- [0030] 一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩としては、前述の一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と同様の化合物を選択できる。この場合、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩において、 $R_1 \neq R_4$ もしくは $R_2 \neq R_5$ の場合には、得られた一般式(5)で表されるピリジン化合物は2つのピリジン環において、ピリジルアルキル基もしくは環上の置換基が異なる化合物となり、 $R_1 = R_4$ であり、 $R_2 = R_5$ の場合には、得られた一般式(5)で表されるピリジン化合物は、2つのピリジン環において、ピリジルアルキル基もしくは環上の置換基が同一の化合物となる。
- [0031] さらに、一般式(3)で表されるピリジン化合物の製造において、使用する一般式(2)で表されるジオール類が対照型のジオールの場合、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩において、 $R_1 = R_4$ であり、 $R_2 = R_5$ の場合には、得られた一般式(5)で表されるピリジン化合物は、左右対称の構造を有する化合物となる。
- [0032] 一般式(5)で表されるピリジン化合物は、一般式(3)で表される化合物を単離することなく製造することも可能である。例えば、前述のような操作で一般式(3)で表されるピリジン化合物を反応系に生成させ、次いで、強塩基の存在下に一般式(4)で表されるピリジン化合物を作用させればよい。この方法は、一般式(4)および一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩において、 $R_1 = R_4$ であり、 $R_2 = R_5$ の場合有効であり、なおかつ、 $A = B$ であり、 $X = Y$ である場合には極めて有効な手段である。
- [0033] 一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の使用量は、一般式(3)で表されるピリジン化合物に対して、1～1.5当量の使用が好ましく、さらに、1～1.1当量の使用が好ましい。
- [0034] 前述したように、一般式(3)で表されるピリジン化合物と一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩の反応においては、一般式(4)で表されるピリジン化合物もしくはその塩が強塩基との接触によって変化しやすいため、予め、一般式(3)で表されるピリジン化合物と強塩基の反応により、一般式(3)で表される化合物のアルコキサイドを生成させた後に一般式(4)で表されるピリジン化合物を加えるか、一般式(3)で表されるピリジン化合物と一般式(4)で表されるピリジン化合物を予め混合してお

き、次いで、強塩基を添加することが好ましい。一般式(4)で表されるピリジン化合物が塩を形成している場合は、該化合物を遊離化させ得る量、通常は約1当量モルの強塩基を事前に添加し、前述の手順で処理することが可能である。

[0035] 本反応においては、一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と、一般式(2)で表されるジオール類の反応において選択した強塩基の使用が可能であり、それらは単独で用いても2種以上を組み合わせ用いても差し支えない。強塩基の使用量は、一般式(4)で表されるピリジン化合物が遊離塩基の場合、その約1当量モルが好ましい。但し、転化率が低い場合は、一般式(3)で表されるピリジン化合物および一般式(4)で表されるピリジン化合物が消失するまで、強塩基を追加しても差し支えない。

[0036] 本反応においては、一般式(1)で表されるピリジン化合物もしくはその塩と、一般式(2)で表されるジオール類の反応において選択した溶媒の使用が可能であり、それらは単独で用いても、2種以上を組み合わせ用いても差し支えない。溶媒の使用量は、一般式(3)で表されるピリジン化合物および一般式(4)で表されるピリジン化合物およびその塩の溶解度や反応中に生成するアルカリ金属塩の分散様態により、適宜選択できる。

[0037] 本反応は、 -20°C から使用する溶媒の常圧下での沸点までを選択できる。好ましい反応温度は、 -20°C から室温であり、さらに好ましい反応温度は、 -10°C から 10°C である。反応の進行は、薄層クロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーで追跡でき、原料の消失により反応の終了が確認できる。一般式(5)で表されるピリジン化合物は、常法により反応混合物から取り出すことが可能である。該化合物が結晶性の場合、再結晶を行うことでより高純度の化合物を得ることができる。該化合物が非結晶性の場合、該化合物の一塩酸塩、二塩酸塩、一酢酸塩、二酢酸塩などの無機もしくは有機酸塩を生成させ、必要に応じてそれらの再結晶を行った後に塩を中和し、常法により取り出すことで、高純度の化合物を得ることができる。

[0038] 次いで、一般式(5)で表されるピリジン化合物と、一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を反応させることにより、所望の、一般式(7)で表される、殺菌性ピリジン化合物を得ることができる。一般式(6)において、 R_6 は炭

素数1〜18(特に好ましくは炭素数8、10または12)の直鎖もしくは分岐のアルキル基が選択でき、Zは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子もしくはOS₂R₇基で表される置換のスルホニルオキシ基が選択できる。この際、R₇は低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基を選択できる。例えば、一般式(6)で表されるハロゲン化合物としては、炭素数1〜18(特に好ましくは炭素数8、10または12)の塩化アルキル、臭化アルキル、ヨウ化アルキルなどが挙げられ、スルホン酸エステルとしては炭素数1〜18(特に好ましくは炭素数8、10または12)の脂肪族アルコールの低級アルキルスルホン酸エステル、置換あるいは無置換のベンゼンスルホン酸エステルが挙げられる。

- [0039] 本反応において、一般式(5)で表されるピリジン化合物に対する一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の使用量は、理論的に2当量モルである。但し、転化率が低い場合、さらに一般式(6)の化合物を多く用いても差し支えなく、大過剰に用いた場合は、回収して再使用することも可能である。
- [0040] 一般式(5)で表されるピリジン化合物と一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応においては溶媒の使用が可能である。好ましい溶媒としては、低級脂肪族アルコール、非プロトン性極性溶媒が挙げられ、具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、ターシャリブタノール、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシドなどが使用できる。ジメチルホルムアミドは、該反応の転化率および選択率が良好であること、後処理が簡便であること、経済性に優れていることなどから最も好ましい溶媒である。
- [0041] これらの溶媒は、単独で用いても、2種以上を混合して用いても差し支えない。溶媒の使用量は、一般式(5)で表されるピリジン化合物、一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の該溶媒への溶解度を考慮して適宜選択できる。
- [0042] 一方、該反応は、溶媒を使用せず、一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を過剰に使用して実施することも可能である。この場合、

反応終了後に、未反応の一般式(6)で表される化合物は、反応混合物から分離、回収して再使用することができ、極めて効率的、かつ、経済的である。

[0043] 本反応は、0℃から使用する溶媒もしくは一般式(6)で表される化合物の常圧における沸点で実施できる。好ましい温度は、室温から100℃であり、さらに好ましい温度は、40℃から80℃である。反応の進行は、高速液体クロマトグラフィーなどで追跡でき、原料の消失と目的とする一般式(7)の殺菌性ピリジン化合物の生成量から反応の終了を判断できる。

[0044] さらに、該反応は、一般式(5)で表されるピリジン化合物を単離することなしに、一般式(5)で表されるピリジン化合物を含有する反応混合物に一般式(6)で表される化合物を添加して連続的に実施することも可能である。この場合、一般式(5)の化合物の製造に使用した溶媒をそのまま使用すればよい。

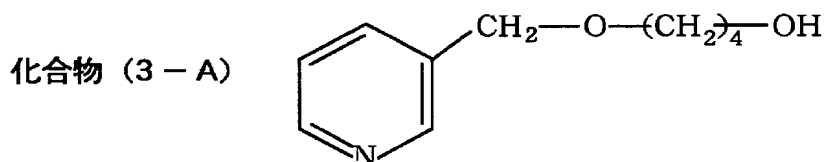
[0045] 一般式(7)で表される殺菌性ピリジン化合物は、常法により取り出すことが可能であり、常温で固体の化合物は、適切な溶媒系からの結晶化が可能である。また、この場合、適切な溶媒系を選択することにより、再結晶による精製が可能であり、高純度の目的物を得ることができる。

実施例

[0046] 以下の実施例で本発明をさらに詳細に説明する。

<実施例1>

[下記構造式で示される化合物(3-A)の合成]



DMF(ジメチルホルムアミド)75mlに1, 4-ブタンジオール8. 24g(91. 43mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド10. 3g(91. 79mmol)を添加し、室温で1. 5時間攪拌した。

[0047] このスラリー液に-8〜-3℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩1. 0g(6. 10mmol)およびカリウムtert-ブトキシド0. 68g(6. 06mmol)を交互に添加し、これを15回繰

り返し、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩15.0g(91.45mmol)およびカリウムtert-ブトキシド10.2g(90.9mmol)を添加した。

[0048] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークが消失するまで、カリウムtert-ブトキシドを5℃以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは1.13g(10.07mmol)であった。

[0049] 反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF30mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去して油状の粗生成物(化合物(3-A))17.1gを得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(3-A)の面積%は76.0%であった。

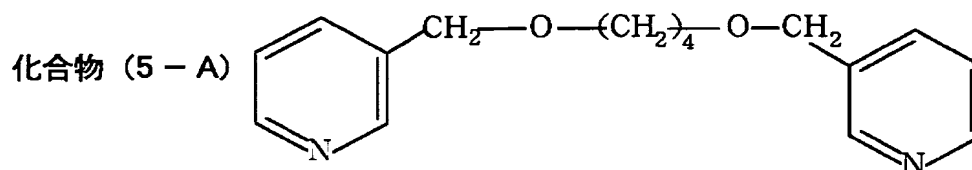
[0050] 前記化合物(3-A)の粗生成物を水30mlに溶解し、トルエンで洗浄した。その後、水層に食塩6gを加え、ジクロロメタン20ml×2で抽出し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(3-A)9.21g(収率(1,4-ブタンジオールより):57.2%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、面積%は99.4%であった。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.67–1.75(4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$)、 δ 2.35(1H, s, OH)、 δ 3.52–3.56(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, CH_2)、 δ 3.64–3.68(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, CH_2)、 δ 4.52(2H, s, CH_2)、 δ 7.27–7.31(1H, m, arom H)、 δ 7.66–7.70(1H, m, arom H)、 δ 8.52–8.56(2H, m, arom $\text{H} \times 2$)、MS(APCI): $m/z=182[\text{M}+\text{H}]^+$

[0051] HPLC(条件1)

- ・カラム: Inertsil ODS-3(GL Sciences)4.6mm ϕ × 250mm
- ・カラム温度: 15℃付近の一定温度
- ・移動相: A-0.5%酢酸アンモニウム水溶液、B-アセトニトリル A:B=70:30(一定)
- ・流量: 1.0ml/min
- ・検出器: UV254nm
- ・注入量: 20 μL

[0052] <実施例2>

[下記構造式で示される化合物(5-A)の合成]



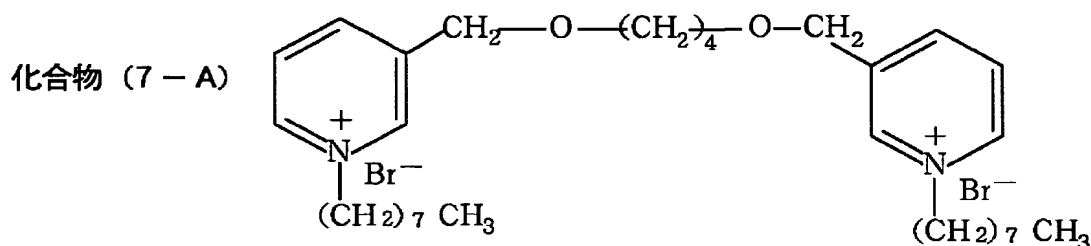
DMF 25mlに前記化合物(3-A) 5.0g (27.59mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド3.1g (27.63mmol)を添加した。このスラリーに5〜6℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩0.5g (3.05mmol)およびカリウムtert-ブトキシド0.34g (3.03mmol)を交互に添加し、これを9回繰り返す、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩4.5g (27.43mmol)およびカリウムtert-ブトキシド3.06g (27.27mmol)を添加した。

[0053] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、カリウムtert-ブトキシドを5℃以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは0.62g (5.53mmol)であった。

[0054] 反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 30mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン20mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状物5.8gを得た。この粗生成物0.5gについてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製を行い、油状の前記化合物(5-A)0.3gを得た。 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.70–1.74 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_4-$)、 δ 3.50–3.54 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.51 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 7.25–7.29 (2H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.9Hz , arom $\text{H} \times 2$)、 δ 7.65–7.69 (2H, dt, $J=1.7\text{Hz}$, 7.9Hz , arom $\text{H} \times 2$)、 δ 8.52–8.57 (4H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 4.9Hz , arom $\text{H} \times 4$)、MS (APCI): $m/z=273[\text{M}+\text{H}]^+$

[0055] <実施例3>

[下記構造式の化合物(7-A)の合成]



前記化合物(5-A) 5.0g (18.36mmol) にオクチルブロマイド 35.5g (183.8mmol) を加え、70～80℃で20時間反応を行った。

[0056] 反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物より上層のオクチルブロマイド層を分離し、下層油状物をアセトニトリル-酢酸エチル=1:3(v/v)混液に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を0℃でろ過、減圧乾燥を行い、灰白色結晶9.7g(粗収率(前記化合物(5-A)より):85%)を得た。

[0057] 得られた結晶2gについてアセトニトリル-酢酸エチル=1:3(v/v)混液で再結晶を行い、微灰白色結晶の化合物(7-A) 1.6gを得た。(m. p. 52～53℃、 $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO): δ 0.82–0.89(6H, t, $J=5.3\text{Hz}$, $\text{CH}_3 \times 2$)、 δ 1.25–1.34(20H, m, $-(\text{CH}_2)_5-$ $\times 2$)、 δ 1.77–1.80(4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$ $\times 2$)、 δ 2.04–2.09(4H, t, $J=7.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 3.70–3.72(4H, t, $J=5.9\text{Hz}$, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.67–4.71(4H, t, $J=7.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.84(4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 8.11–8.15(2H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 8.0Hz, aromH $\times 2$)、 δ 8.56–8.59(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$, aromH $\times 2$)、 δ 8.69–8.92(4H, dd, $J=6.0\text{Hz}$, 13.1Hz, aromH $\times 4$)、MS(ESI): $m/z=579[\text{M}-\text{Br}]^+$ 。

[0058] HPLC(条件2)

- ・カラム: Inertsil ODS-3(GL Sciences) 4.6mm ϕ \times 250mm
- ・カラム温度: 15℃付近の一定温度
- ・移動相: A-0.5%酢酸アンモニウム水溶液、B-アセトニトリル A:70%(12min保持) \rightarrow (10min) \rightarrow A:50%(14min保持) \rightarrow A:70%
- ・流量: 1.0ml/min
- ・検出器: UV254nm

・注入量: 20 μ L

[0059] <実施例4>

[前記化合物(5-A)の合成: 1, 4-ブタンジオールカリウム塩-DMFスラリーに3-クロロメチルピリジン-DMFスラリーを滴下]

DMF 20mlに1, 4-ブタンジオール1. 37g (15. 20mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド1. 71g (15. 24mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。

[0060] 一方、DMF 15mlに3-クロロメチルピリジン塩酸塩2. 5g (15. 24mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド1. 71g (15. 24mmol)を添加した。1, 4-ブタンジオール-DMFスラリーに3-クロロメチルピリジン-DMFスラリーを-17~-14°Cで滴下した。

[0061] 反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、カリウムtert-ブトキシドを-10°C以下で3-クロロメチルピリジンのピークが消失するまで添加した。3-クロロメチルピリジンのピーク消失確認後、反応混合物に氷冷下カリウムtert-ブトキシド1. 71g (15. 24mmol)を添加し、先に調製したものと同量の3-クロロメチルピリジン-DMFスラリーを-20~-17°Cで滴下した。反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークが確認されたので、カリウムtert-ブトキシドを-10°C以下で3-クロロメチルピリジンのピークが消失するまで添加した。3-クロロメチルピリジンのピーク消失確認後、反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 25mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。

[0062] この濃縮残液にジクロロメタン20mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A) 3. 79g(粗収率(1, 4-ブタンジオールより): 91. 8%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は64. 5%であった。

[0063] <実施例5>

[前記化合物(5-A)の合成: DMF-1, 4-ブタンジオール-3-クロロメチルピリジン塩酸塩のスラリーにカリウムtert-ブトキシドを分割して添加] DMF 50mlに1, 4-ブタンジオール1. 37g (15. 20mmol)および3-クロロメチルピリジン塩酸塩5. 0g (30. 48mmol)を加え、-20~-13°Cでカリウムtert-ブトキシド6. 84g (60. 96mmol)

を10分割して添加した。

[0064] 反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを -10°C 以下で添加した。追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は1.0g(6.10mmol)、カリウムtert-ブトキシドは8.7g(77.53mmol)であった。

[0065] 反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF25mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン20mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)4.31g(粗収率(3-クロロメチルピリジン塩酸塩より):86.5%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は72.8%であった。

[0066] <実施例6>

[前記化合物(5-A)の合成:実施例5のスケールアップ]

DMF250mlに1,4-ブタンジオール13.73g(0.1524mol)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩50.0g(0.3048mol)を加え、 -19°C 〜 -12°C でカリウムtert-ブトキシド68.4g(0.6096mol)を20分割して添加した。

[0067] 反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを -10°C 以下で添加した。

[0068] 追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は8.0g(0.0366mol)、カリウムtert-ブトキシドは23.9g(0.2130mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF125mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン200mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)41.0g(粗収率(1,4-ブタンジオールより):98.8%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は68.8%であった。

[0069] <実施例7>

[前記化合物(5-A)の合成: 1, 4-ブタンジオールモノカリウム塩-DMFスラリーに3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを交互に添加]

DMF 250mlに1, 4-ブタンジオール13.73g(0.1524mol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド17.1g(0.1524mol)を添加し、室温で2時間攪拌した。このスラリーに-15~-10℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩5.0g(30.48mmol)、カリウムtert-ブトキシド3.42g(30.48mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返した。これ以降の添加は、-16~-7℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩5.0g(30.48mmol)、カリウムtert-ブトキシド6.84g(60.96mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返し、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩50.0g(0.3048mol)、カリウムtert-ブトキシド51.3g(0.4572mol)を添加した。

[0070] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。

[0071] 追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は2.65g(0.0366mol)、カリウムtert-ブトキシドは4.96g(0.0442mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 125mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。

[0072] この濃縮残液にジクロロメタン200mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)40.9g(粗収率(1, 4-ブタンジオールより): 98.6%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は89.2%であった。

[0073] 得られた粗生成物2g(7.41mmol)をイソプロピルアルコール10gに溶解し、溶解液に塩化水素ガス0.27g(7.41mmol)を吹き込んだ。混合物を10℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-A)の1塩酸塩1.1gを得た(収率: 48.0%)。得られた結晶をHPLC(条件1)で分析すると、化合物の面積%は97.5%であった。

[0074] <実施例8>

[前記化合物(5-A)の合成: 1, 4-ブタンジオール-カリウムtert-ブトキシド-DMFスラリーに3-クロロメチルピリジン塩酸塩-DMF溶液を滴下して前記化合物(3-A)を生成させ、その反応混合物に3-クロロメチルピリジン塩酸塩を加えたスラリーにカリウムtert-ブトキシド-DMF溶液を滴下] DMF100mlに1, 4-ブタンジオール13.73g(0.1524mol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド34.2g(0.3048mol)を添加し、5℃以下で30分撹拌した。このスラリーに4-10℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩25.0g(0.1524mol)のDMF(150ml)溶液を1.5時間かけて滴下した。

[0075] 次に反応混合物に3-クロロメチルピリジン塩酸塩25.0g(0.1524mol)、カリウムtert-ブトキシド17.1g(0.1524mol)を0℃以下で添加後、カリウムtert-ブトキシド17.1g(0.1524mol)のDMF(100ml)溶液を-10-0℃で30分かけて滴下した。滴下終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。

[0076] 追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は6.5g(0.0396mol)、カリウムtert-ブトキシドは8.89g(0.0792mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF150mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン200mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)43.2g(粗収率(3-クロロメチルピリジン塩酸塩より):92.1%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は87.8%であった。

[0077] <実施例9>

[前記化合物(5-A)の合成: DMF-1, 4-ブタンジオール-3-クロロメチルピリジン塩酸塩のスラリーにカリウムtert-ブトキシドのDMF溶液を滴下]

DMF200mlに1, 4-ブタンジオール6.87g(0.0762mol)、3-クロロメチルピリジン塩酸塩25.0g(0.1524mol)を加え、-11-5℃でカリウムtert-ブトキシド35.9g(0.3199mol)のDMF(100ml)溶液を1.5時間かけて滴下した。室温で一晩熟成後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(3-A)のピークが

確認されたので、前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は2.5g(0.0152mol)、カリウムtert-ブトキシドは3.42g(0.0305mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF150mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン100mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)20.1g(粗収率(1, 4-ブタンジオールより):96.6%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は80.3%であった。

[0078] <実施例10>

[前記化合物(5-A)の合成:実施例7のスケールアップ]

DMF750mlに1, 4-ブタンジオール41.2g(0.457mol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド51.3g(0.457mol)を添加し、室温で1時間攪拌した。このスラリーに-5~0℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩7.5g(45.72mmol)、カリウムtert-ブトキシド5.1g(45.45mmol)を交互に添加し、これを10回繰り返した。これ以降の添加は、-6~-1℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩7.5g(45.72mmol)、カリウムtert-ブトキシド10.2g(90.9mmol)を交互に添加し、これを10回繰り返す、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩150.0g(0.9145mol)、カリウムtert-ブトキシド153.0g(1.364mol)を添加した。

[0079] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを5℃以下で添加した。追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩はなく、カリウムtert-ブトキシドは10.3g(91.79mmol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF300mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン500mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)111.9g(粗収率(1, 4-ブタンジオールより):89.9%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は93.9%であった。

[0080] <実施例11>

[前記化合物(7-A)の合成:反応溶媒-メタノール/アセトニトリル混液] メタノール/アセトニトリル=3:1(v/v)混液50gに前記化合物(5-A)10.0g(36.72mmol)とオクチルブロマイド70.9g(0.367mol)を加え、還流下135時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。上層のオクチルブロマイド層を分離し、下層に酢酸エチルを添加して混合物を冷却、析出した結晶を-18℃で濾別、ケーキを酢酸エチル10mlで洗浄し、減圧乾燥して前記化合物(7-A)20.3g(粗収率:83.9%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は91.4%であった。

[0081] <実施例12>

[前記化合物(7-A)の合成:反応溶媒-DMF]

DMF25mlに前記化合物(5-A)5.0g(18.36mmol)とオクチルブロマイド35.5g(0.184mol)を加え、50-55℃で86時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物からDMFとオクチルブロマイドを減圧下で留去し、油状の前記化合物(7-A)12.9g(粗収率:106.6%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は93.0%であった。

[0082] <実施例13>

[前記化合物(7-A)の合成:無溶媒での反応、反応温度45-55℃]

前記化合物(5-A)10.0g(36.72mmol)にオクチルブロマイド70.9g(0.3671mol)を加え、49-52℃で50時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物を冷却し、析出結晶を室温で濾別、酢酸エチル20mlで結晶を洗浄し、減圧乾燥して前記化合物(7-A)21.2g(粗収率:87.6%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は93.3%であった。

[0083] <実施例14>

[前記化合物(7-A)の合成:無溶媒での反応、反応温度75-80℃、エタノール/酢酸エチル混液で結晶化]

前記化合物(5-A) 10. 0g (36. 72mmol) にオクチルブロマイド70. 9g (0. 3671 mol) を加え、75ー77℃で20時間反応を行った。反応混合物をHPLC (条件2) で分析すると、前記化合物(5-A) のピークは消失していた。反応混合物より上層のオクチルブロマイド層を分離し、下層にエタノール10mlを添加して溶解し、溶解液を酢酸エチル200ml中に注加した。混合物を冷却し、析出した結晶を-10℃で濾別、酢酸エチル10mlで結晶を洗浄、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 17. 4g (粗収率: 71. 9%)を得た。得られた結晶をHPLC (条件2) で分析すると、前記化合物(7-A) のピークの面積%は95. 2%であった。

[0084] <実施例15>

[前記化合物(7-A) の合成: エタノール/酢酸エチル混液の比率を変更し、反応条件を以下の通りにした他は実施例14と同様]

前記化合物(5-A) 10. 0g (36. 72mmol) にオクチルブロマイド70. 9g (0. 3671 mol) を加え、75ー77℃で20時間反応を行った。反応混合物をHPLC (条件2) で分析すると、前記化合物(5-A) のピークは消失していた。反応混合物にエタノール10mlを添加して静置すると、上層が前記化合物(7-A) のエタノール溶液層、下層がオクチルブロマイド層となり、下層を分離した。次に上層を酢酸エチル500ml中に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を5℃で濾別、酢酸エチル10mlで結晶を洗浄、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 20. 8g (粗収率: 86. 0%)を得た。得られた結晶をHPLC (条件2) で分析すると、前記化合物(7-A) のピークの面積%は90. 8%であった。

[0085] <実施例16>

[前記化合物(7-A) の合成: エタノール/酢酸エチル混液の比率を変更し、反応条件を以下の通りにした他は実施例14と同様。粗生成物をアセトニトリル/酢酸エチル混液で再結晶]

前記化合物(5-A) 100. 0g (0. 367mol) にオクチルブロマイド709. 1g (3. 67mol) を加え、75ー78℃で20時間反応を行った。反応混合物をHPLC (条件2) で分析すると、前記化合物(5-A) のピークは消失していた。反応混合物にエタノール97mlを添加して静置すると、上層が前記化合物(7-A) のエタノール溶液層、下層がオ

クチルブロマイド層となり、下層を分離した。次に上層を酢酸エチル2900ml中に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を3℃で濾別、酢酸エチル100mlで結晶を洗浄、減圧乾燥して前記化合物(7-A) 215. 8g(粗収率:89. 3%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は93. 1%であった。

[0086] 得られた結晶212gをアセトニトリル592ml、酢酸エチル1953mlの混液で再結晶を行い、前記化合物(7-A) 192. 1g(精製収率:90. 6%)を得た。得られた結晶をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は96. 4%であった。

[0087] <実施例17>

[前記化合物(7-A)の合成:3-クロロメチルピリジンのベンゼンスルホン酸塩から前記化合物(5-A)を合成。前記化合物(5-A)を単離せずに前記化合物(7-A)を合成]

DMF 35gに1, 4-ブタンジオール3. 2g(0. 035mol)を加え、10〜20℃でカリウムtert-ブトキシド3. 9g(0. 035mol)を添加した。このスラリーに10〜25℃で3-クロロメチルピリジン・ベンゼンスルホン酸塩20. 0g(0. 07mol)のDMF(55g)溶液を滴下し、同時にカリウムtert-ブトキシド16. 8g(0. 15mol)を分割して添加した。添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、カリウムtert-ブトキシドを20℃以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは1. 5g(0. 01mol)であった。

[0088] 反応混合物より無機塩を濾別、ケーキを10gのDMFで洗浄した。ろ洗液にオクチルブロマイド96. 0g(0. 5mol)を添加、60℃で72時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 20gで洗浄、ろ洗液からDMFとオクチルブロマイドを減圧下に留去し、油状の前記化合物(7-A) 41. 1g(粗収率(3-クロロメチルピリジン・ベンゼンスルホン酸塩より):89. 2%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-A)のピークの面積%は87. 8%であった。

[0089] <実施例18>

[前記化合物(5-A)の合成:塩基をナトリウムtert-ブトキシドに代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例7と同様]

DMF250mlに1, 4-ブタンジオール13. 73g (0. 1524mol)を加え、氷冷下ナトリウムtert-ブトキシド14. 65g (0. 1524mol)を添加し、室温で1時間攪拌した。このスラリーに-15~-10℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩5. 0g (30. 48mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド2. 93g (30. 48mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返した。これ以降の添加は、-16~-7℃で3-クロロメチルピリジン塩酸塩5. 0g (30. 48mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド5. 86g (60. 97mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返し、全量で3-クロロメチルピリジン塩酸塩50. 0g (0. 3048mol)、ナトリウムtert-ブトキシド43. 95g (0. 4573mol)を添加した。

[0090] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-クロロメチルピリジン塩酸塩とナトリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。追加した3-クロロメチルピリジン塩酸塩は2. 5g (0. 0152mol)、ナトリウムtert-ブトキシドは2. 93g (0. 0305mol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF125mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン200mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)39. 4g(粗収率(1, 4-ブタンジオールより):94. 9%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は88. 3%であった。

[0091] <実施例19>

[前記化合物(5-A)の合成:3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルを使用した反応]

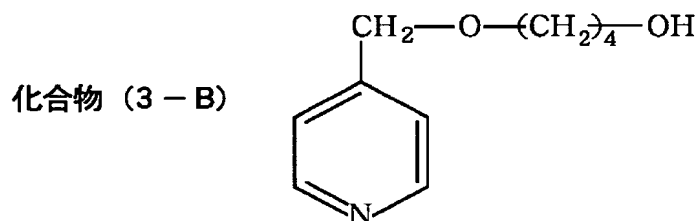
DMF15mlに1, 4-ブタンジオール0. 9g (9. 99mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド1. 13g (10. 07mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。このスラリーに-5~0℃で3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステル2. 5g (10. 03mmol)のDMF(5ml)溶液を滴下した。-5~0℃で30分攪拌後、反応混合物にカリウ

Δtert-ブトキシド1.13g(10.07mmol)を-5〜0℃で添加した。このスラリーに-5〜0℃で3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステル2.5g(10.03mmol)のDMF(5ml)溶液を滴下した。

[0092] 滴下終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが確認されたので、3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルのピークおよび前記化合物(3-A)のピークが消失するまで、3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステル化合物とカリウムtert-ブトキシドを0℃以下で添加した。追加した3-ピリジンメタノールベンゼンスルホン酸エステルは0.25g(1.00mmol)、カリウムtert-ブトキシドは0.22g(1.96mmol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF10mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。この濃縮残液にジクロロメタン20mlを添加し、溶解液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(5-A)2.4g(粗収率(1,4-ブタンジオールより):88.2%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-A)の面積%は85.8%であった。

[0093] <実施例20>

[下記構造式で示される化合物(3-B)の合成:3-クロロメチルピリジン塩酸塩から4-クロロメチルピリジン塩酸塩に代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例1と同様]



DMF75mlに1,4-ブタンジオール8.24g(91.43mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド10.3g(91.79mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。このスラリーに-10〜-5℃で4-クロロメチルピリジン塩酸塩1.5g(9.14mmol)、カリウムtert-ブトキシド1.03g(9.18mmol)を交互に添加し、これを10回繰り返した。

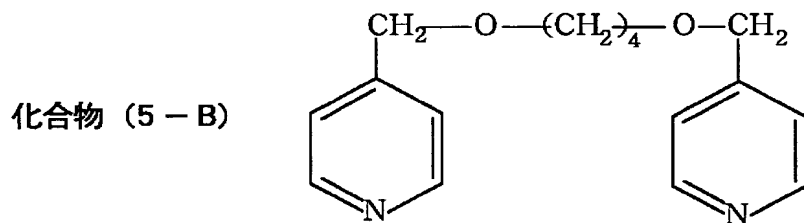
[0094] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、4-クロロメチルピリジン

のピークが確認されたので、4-クロロメチルピリジンのピークが消失するまでカリウムtert-ブトキシドを10℃以下で添加した。追加したカリウムtert-ブトキシドは1.03g(9.18mmol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF20mlで洗浄、ろ液からDMFを減圧下に留去し油状の粗生成物17.0gを得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(3-B)の面積%は63.0%であった。

[0095] 粗生成物を水30mlに溶解し、トルエンで洗浄した。その後、水層に食塩6gを加え、ジクロロメタン20ml×2で抽出し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、溶媒を留去し、油状の前記化合物(3-B)9.21g(収率(1,4-ブタンジオールより):57.2%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、面積%は99.4%であった。¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.65–1.80(4H, m, $-(CH_2)_2-$), δ 2.4(1H, s, OH), δ 3.54–3.58(2H, t, J=5.9Hz, CH₂), δ 3.66–3.70(2H, t, J=5.9Hz, CH₂), δ 4.53(2H, s, CH₂), δ 7.24–7.26(2H, dd, J=1.5Hz, 4.5Hz, arom H×2), δ 8.55–8.57(2H, dd, J=1.5Hz, 4.5Hz, arom H×2), MS(APCI): m/z=182[M+H]⁺

[0096] <実施例21>

[下記構造式で示される化合物(5-B)の合成: 3-クロロメチルピリジン塩酸塩から4-クロロメチルピリジン塩酸塩に代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例7と同様]



DMF49mlに1,4-ブタンジオール2.7g(30.0mmol)を加え、氷冷下カリウムtert-ブトキシド3.4g(30.0mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。このスラリーに-5〜-3℃で4-クロロメチルピリジン塩酸塩0.98g(6mmol)、カリウムtert-ブトキシド0.68g(6mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返した。これ以降の添加は、-5〜-2℃で4-クロロメチルピリジン塩酸塩0.98g(6mmol)、カリウムtert-ブトキシド1

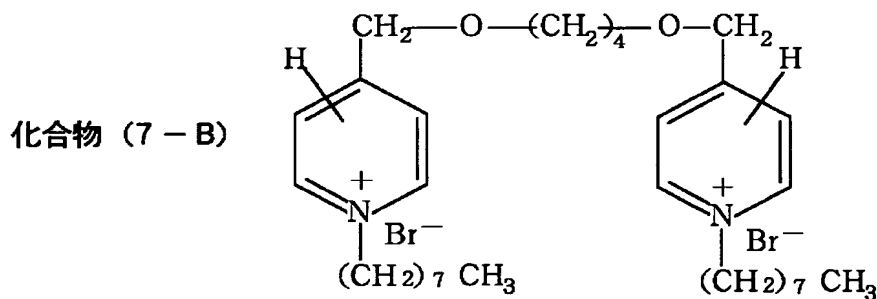
. 36g (12mmol)を交互に添加し、これを5回繰り返し、全量で4-クロロメチルピリジン塩酸塩9.8g (60mmol)、カリウムtert-ブトキシド10.2g (90mmol)を添加した。

[0097] 添加終了後、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、4-クロロメチルピリジンおよび前記化合物(3-B)のピークが確認されたので、4-クロロメチルピリジンのピークおよび前記化合物(3-B)のピークが消失するまで、4-クロロメチルピリジン塩酸塩とカリウムtert-ブトキシドを10℃以下で添加した。追加した4-クロロメチルピリジン塩酸塩は2.0g (12mmol)、カリウムtert-ブトキシドは2.6g (24mmol)であった。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF 20mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。

[0098] この濃縮残液に酢酸エチル50mlを添加し、溶解液を水で洗浄後、溶媒を留去し、黄色結晶の前記化合物(5-B)を得た。該化合物の結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は70.5%であった。得られた粗生成物5g (18mmol)をイソプロピルアルコール23.3gで再結晶を行い、白色結晶の前記化合物(5-B) 2.7gを得た。(m. p. 98.6~100.2℃、 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.75-1.79 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$), δ 3.53-3.57 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 4.52 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 7.23-7.27 (4H, dd, $J=0.8\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$, aromH $\times 4$), δ 8.55-8.57 (4H, dd, $J=1.6\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$, aromH $\times 4$), MS (APCI): $m/z=273$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$)

[0099] <実施例22>

[下記構造式の化合物(7-B)の合成:前記化合物(5-B)を4-クロロメチルピリジン塩酸塩から誘導したものに代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例3と同様]



前記化合物(5-B) 2.0g (7.34mmol)にオクチルブロマイド21.3g (110.3mmol)

ol)を加え、70〜80℃で53時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-B)のピークは消失していた。反応混合物からオクチルブロマイドを減圧下で留去し、油状の前記化合物(7-B)5.2g(粗収率:107.7%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件2)で分析すると、化合物(7-B)のピークの面積%は81.3%であった。

[0100] <実施例23>

[前記化合物(5-B)の精製:塩酸塩での精製。(塩酸モル比:前記化合物(5-B)に対して1.5)]

前記化合物(5-B)5.0g(18.36mmol、面積比90.5%)をイソプロピルアルコール15.0gに溶解し、溶解液に塩化水素ガス1.01g(27.70mmol)を20〜40℃で吹き込んだ。混合物を10℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-B)の2塩酸塩4.4gを得た(収率:69.8%)。得られた結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は97.9%であった。

[0101] <実施例24>

[前記化合物(5-B)の精製:塩酸塩での精製。(塩酸モル比:前記化合物(5-B)に対して2.0)]

前記化合物(5-B)5.0g(18.36mmol、面積比90.5%)をイソプロピルアルコール15.0gに溶解し、溶解液に塩化水素ガス1.34g(36.75mmol)を20〜40℃で吹き込んだ。混合物を10℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-B)の2塩酸塩5.7gを得た(収率:90.5%)。得られた結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は96.1%であった。

[0102] <実施例25>

[前記化合物(5-B)の精製:塩酸の吹き込み温度を60〜65℃に代え、反応条件を以下の通りにした他は実施例23と同様]

前記化合物(5-B)15.0g(55.08mmol、面積比90.5%)をイソプロピルアルコール45.0gに溶解し、溶解液に塩化水素ガス4.0g(0.1097mol)を60〜65℃で吹き込んだ。混合物を5℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-B)の2塩酸塩17.2gを得た(収率:90.5%)。得られた結晶をHPLC(条件1

)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は97.9%であった。

[0103] <実施例26>

[前記化合物(5-B)の精製:硫酸塩での精製(硫酸モル比:前記化合物(5-B)に対して1.0)]

前記化合物(5-B) 15.0g (55.08mmol、面積比90.5%)をイソプロピルアルコール22.5gに溶解し、溶解液に98%硫酸5.5g (54.96mmol)を70〜75℃で滴下した。混合物を5℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-B)の2硫酸塩17.2gを得た(収率:47.5%)。得られた結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は94.6%であった。

[0104] <実施例27>

[前記化合物(5-B)の精製:硫酸塩での精製(硫酸モル比:前記化合物(5-B)に対して1.5)]

前記化合物(5-B) 10.0g (36.72mmol、面積比90.5%)をイソプロピルアルコール20mlに溶解し、溶解液に98%硫酸5.5g (54.96mmol)を45〜60℃で滴下した。混合物を5℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-B)の2硫酸塩10.6gを得た(収率:61.6%)。得られた結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は94.9%であった。

[0105] <実施例28>

[前記化合物(5-B)の精製:硫酸塩での精製(硫酸モル比:前記化合物(5-B)に対して2.0)]

前記化合物(5-B) 20.0g (73.43mmol、面積比90.5%)をイソプロピルアルコール40mlに溶解し、溶解液に98%硫酸14.7g (0.1468mol)を60〜80℃で滴下した。混合物を5℃に冷却し、析出した結晶をろ過、減圧乾燥して、前記化合物(5-B)の2硫酸塩27.5gを得た(収率:79.9%)。得られた結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は94.7%であった。

[0106] <実施例29>

[前記化合物(5-B)の合成:1,4-ブタンジオールのモノナトリウム塩スラリーに4-クロロメチルピリジン塩酸塩-DMFスラリーとナトリウム-tert-ブトキシドのDMF溶液を

同時に滴下]

DMF80mlに1, 4-ブタンジオール8. 43g(0. 0935mol)を加え、氷冷下ナトリウムtert-ブトキシド9. 0g(0. 0936mol)を添加し、室温で1時間攪拌した。このスラリーに0-5℃で4-クロロメチルピリジン塩酸塩34. 1g(45. 72mmol)/DMF100mlのスラリーとナトリウムtert-ブトキシド37. 0g(0. 3850mol)/DMF60mlの溶液を同時に滴下した。

[0107] 滴下終了後、室温で1時間反応して、反応混合物をHPLC(条件1)で分析すると、4-クロロメチルピリジンのピークは検出されず、前記化合物(3-B)のピークもほぼ消失した。反応混合物を固液分離し、ケーキをDMF60mlで洗浄、ろ洗液からDMFを減圧下に留去した。得られた残液28. 3gにイソプロピルアルコール84. 9gを加えて溶解し、溶解液に塩化水素ガス6. 9g(0. 1892mol)を60-65℃で吹き込んだ。混合物を5℃に冷却し、析出した結晶をろ過、イソプロピルアルコール14. 2mlで結晶を洗浄して、前記化合物(5-B)の2塩酸塩の湿体36. 1gを得た。得られた湿体を水18. 1gで溶解後、液苛性ソーダでpH10-11. 5に調整し、トルエン100mlで抽出、トルエン層を水20mlで洗浄後、トルエンを減圧下に留去して油状の前記化合物(5-B)22. 2g(収率(1, 4-ブタンジオールより):87. 2%)を得た。得られたオイルをHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(5-B)の面積%は97. 5%であった。

[0108] <実施例30>

水10mlに1, 4-ブタンジオール4. 5g(0. 05mol)および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(相関触媒)20mgを加え、氷冷下48質量%水酸化ナトリウム水溶液8. 3g(0. 1mol)を添加し、5-15℃で1時間熟成した。熟成後、3-クロロメチルピリジン塩酸塩8. 2g(0. 05mol)を添加し5-15℃で10時間反応した。反応液をHPLC分析すると生成した化合物(前記3-Bと同じ)の面積は47%であり、化合物(前記5-Bと同じ)の面積は30%であった。さらに、3-クロロメチルピリジン塩酸塩8. 2g(0. 05mol)を加え、48質量%水酸化ナトリウム水溶液8. 3g(0. 1mol)を10時間かけて滴下した。反応液をHPLC分析すると前記化合物(3-B)の面積は2%、生成した化合物(前記5-Bと同じ)の面積は79%であった。この反応混合液をトルエン(50ml2回)にて抽出し、得られたトルエン溶液を減圧濃縮し、油状物(化合物5-B)15. 3g

を得た。得られた油状物をHPLC分析すると化合物(5-B)の面積は87%であった。

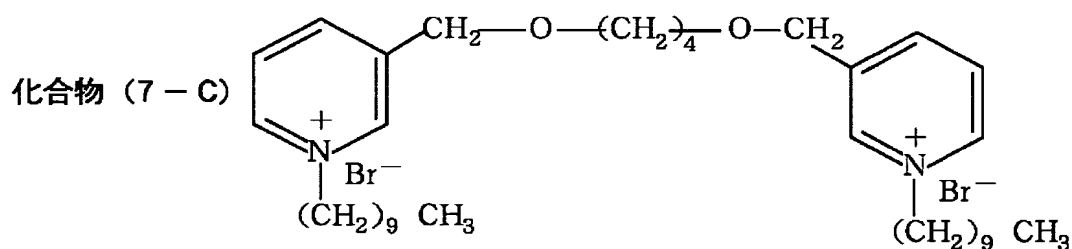
[0109] <実施例31>

[前記化合物(7-B)の合成:精製した前記化合物(5-B)を使用し、反応条件を以下の通りにした他は実施例14と同様]

前記化合物(5-B) 20.0g (0.0734mol、HPLC(条件1):98.2面積%)にオクチルブロマイド141.8g (0.7343mol)を加え、75〜78℃で20.5時間反応を行った。反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-B)のピークは消失していた。反応混合物にアセトニトリル19.3mlを添加して静置すると、上層が前記化合物(7-B)のアセトニトリル溶液層、下層がオクチルブロマイド層となり、下層を分離した。次に上層を80℃10Torrまで減圧濃縮し、油状の前記化合物(7-B) 44.9g (粗収率:93.0%)を得た。得られた油状物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(7-B)のピーク面積%は97.5%であった。 $(^1\text{H-NMR}(\text{d}^6\text{-DMSO}))$: δ 0.86–0.90 (6H, t, $J=5.5\text{Hz}$, $\text{CH}_3 \times 2$)、 δ 1.26–1.35 (20H, m, $-(\text{CH}_2)_5-$ $\times 2$)、 δ 1.80–1.85 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$ $\times 2$)、 δ 2.05–3.02 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 3.72–3.75 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.68–4.72 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.85 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 8.13 (4H, dd, $J=0.8\text{Hz}$, 6.5Hz , aromH $\times 4$)、 δ 8.85 (4H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 6.5Hz , aromH $\times 4$)

[0110] <実施例32>

[下記構造式の化合物(7-C)の合成]



前記化合物(5-A) 5.0g (18.36mmol)にデシルブロマイド40.6g (183.8mmol)を加え、70〜80℃で20時間反応を行った。

[0111] 反応混合物をHPLC(条件2)で分析すると、前記化合物(5-A)のピークは消失していた。反応混合物より上層のデシルブロマイド層を分離し、下層油状物をアセトニト

リルー酢酸エチル＝1:3(v/v)混液に注加した。混合物を冷却し、析出結晶を0℃でろ過、減圧乾燥を行い、灰白色結晶11.6g(粗収率(前記化合物(5-A)より):88.5%)を得た。該化合物の結晶をHPLC(条件1)で分析すると、前記化合物(7-C)の面積％は98.4%であった。融点、NMR分析値および元素分析値は以下の通りであった。

- [0112] (融点:76.8～79.2℃、 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 0.9(6H、t、 $\text{CH}_3 \times 2$)、 δ 1.29～1.40(28H、m、 $(\text{CH}_2)_7 \times 2$)、 δ 1.77～1.84(4H、m、 $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 2.00～2.05(4H、t、 $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 3.69～3.70(4H、t、 $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.64～4.68(4H、t、 $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.77(4H、s、 $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 8.07～8.11(2H、dd、J=、arom $\text{H} \times 2$)、 δ 8.55～8.57(2H、d、arom $\text{H} \times 2$)、 δ 8.93～8.94(2H、d、arom $\text{H} \times 2$)、 δ 9.02(2H、s、arom $\text{H} \times 2$)

[0113]

元素分析：

	C	H	N
計算値 (%)	60.50	8.74	3.92
測定値 (%)	60.29	8.65	3.89

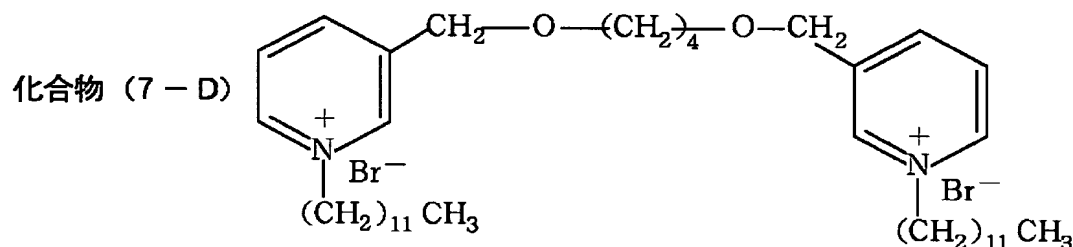
[0114] HPLC(条件2)

- ・カラム:Inertsil ODS-3(GL Sciences)4.6mm ϕ \times 250mm
- ・カラム温度:15℃付近の一定温度
- ・移動相:A-0.5%酢酸アンモニウム水溶液、B-アセトニトリル A:60%(5min保持)→(10min)→A:30%(30min保持)→A:60%
- ・流量:1.0ml/min
- ・検出器:UV254nm
- ・注入量:10 μ L

[0115] <実施例33>

実施例32におけるデシルブロマイドに代えて当モル量のドデシルブロマイドを用いた以外は実施例32と同様にして下記構造式で表される化合物(7-D)13.0g(粗収

率:91.5%)を得た。得られた化合物(7-D)をHPLC(条件3)で分析すると、化合物(7-D)のピークの面積%は97.5%であった。また、融点、NMR分析値および元素分析値は以下の通りであった。



[0116] (融点:90.0~91.4℃、 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.89(6H, t, $\text{CH}_3 \times 2$)、 δ 1.26~1.39(36H, m, $(\text{CH}_2)_9 \times 2$)、 δ 1.79~1.82(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 1.84~2.05(4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 3.67~3.70(4H, t, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.65~4.68(4H, t, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 4.77(4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$)、 δ 8.07~8.11(2H, dd, arom $\text{H} \times 2$)、 δ 8.55~8.57(2H, d, arom $\text{H} \times 2$)、 δ 8.93~8.94(2H, d, arom $\text{H} \times 2$)、 δ 9.02(2H, s, arom $\text{H} \times 2$)

[0117]

元素分析:

	C	H	N
計算値 (%)	62.33	9.15	3.63
測定値 (%)	62.14	9.12	3.61

[0118] HPLC(条件3)

- ・カラム:CAPCELL PAK C_{18} SG120(資生堂)4.6mm ϕ \times 250mm
- ・カラム温度:15℃付近の一定温度
- ・移動相:A-0.1Mリン酸二水素カリウム(0.05%磷酸)水溶液、B-80%アセトニトリル水溶液 A:B=30:70
- ・流量:1.0ml/min
- ・検出器:UV254nm
- ・注入量:20 μL

[0119] 試験例1<本発明の前記化合物(7-A~D)の各種細菌に対する静菌活性>

対照化合物には塩化ベンザルコニウムを用いて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

最小発育阻止濃度(MIC)の測定は一般的なブロス希釈法に従い、ニュートリエントブロスを用いて、菌懸濁濃度が 10^6 cell/mlになるように調整した定常期状態の菌液を段階希釈した薬剤溶液と混合し、37℃、24時間静置培養後、増殖の有無によりMIC値を決定した。

供試菌としてグラム陰性菌10種およびグラム陽性菌6種を用いた。その結果を表1に示す。

[0120]

表1：静菌スペクトル

供試菌：細菌類	MIC (μ M)				
	化合物				対照化合物 ^{a)}
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	6.25	3.6	1.8	0.9	51.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	6.25	3.6	1.8	0.9	51.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	6.25	6.25	0.9	0.9	102.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	1.8	1.8	0.45	0.2	12.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	1.8	3.6	1.8	0.9	102.4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3.6	3.6	0.9	0.9	51.2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	3.6	3.6	0.45	0.2	16.4
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	6.25	6.25	1.8	1.8	204.8
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	0.9	0.9	0.45	0.2	12.8
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	0.9	0.9	0.45	0.2	25.6
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.5	0.45	0.2	0.1	6.4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.45	0.45	0.1	0.1	6.4
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.45	0.45	0.2	0.1	6.4
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 12708	0.2	0.2	0.1	0.1	6.4
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.45	0.45	0.2	0.1	6.4
<i>Staphylococcus aureus</i> JCI (MRSA)	0.4	0.45	0.45	0.2	12.8

a) ベンザルコニウム：塩化ベンザルコニウム

[0121] 試験例2＜本発明の化合物(7-A～D)の各種細菌に対する殺菌活性(MBC)＞

対照化合物には、ヨウ化ベンザルコニウムを用いた。供試菌としてグラム陰性菌5種およびグラム陽性菌4種を用い、前記と同様にして最小殺菌濃度(MBC)を測定した

。その結果を表2に示す。

[0122]

表2：殺菌スペクトル

供試菌：細菌類	MBC (μ M) a)				
	化合物				対照化合物 ^{b)}
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	3.6	3.6	0.9	0.45	204.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	3.6	3.6	0.9	0.45	102.4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3.6	3.6	0.9	0.45	51.2
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	1.8	1.8	0.45	0.45	51.2
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	1.8	1.8	0.45	0.45	204.8
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.9	0.9	0.45	0.2	1.6
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.9	0.9	0.2	0.2	0.8
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0.9	0.9	0.2	0.2	25.6
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.9	0.9	0.2	0.2	6.4

a) MBCは希釈法で行った。30℃、30分。

b) ペンザルコニウム：ヨウ化ペンザルコニウム

[0123] 試験例3<本発明の化合物(7-A~D)の真菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の測定>

対照化合物にはTBZ(2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール)を用いた。最小発育阻止濃度(MIC)の測定は、一般的なブロス希釈法に従い、サブロー培地を用い、前培養した供試菌を湿潤剤添加殺菌水で胞子液を調製した。希釈薬剤溶液1mlと胞子液1mlを混合し、インキュベーター中で30℃、1週間培養後、増殖の有無を濁度で判定し、濁度を生じていないところをMICとした。その結果を表3に示す。

[0124]

表 3 : 抗微生物スペクトル

供試菌：細菌類	MIC (μ M) a)				
	化合物				対照化合物
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Aspergillus niger</i> TSY 0013	3.6	3.6	1.8	0.9	102.4
<i>Aspergillus niger</i> IFO 6341	3.6	3.6	1.8	0.9	25.6
<i>Aspergillus terreus</i> IFO 6346	3.6	3.6	0.9	0.9	25.6
<i>Aureobasidium pullulans</i> IFO 6353	3.6	3.6	1.8	0.9	0.8
<i>Chaetomium globosum</i> IFO 6347	3.6	3.6	0.9	0.9	3.2
<i>Cladosporium cladosporioides</i> IFO 6348	3.6	3.6	0.9	0.9	3.2
<i>Gliocladium virides</i> IFO 6355	3.6	3.6	1.8	0.9	3.2
<i>Penicillium funiculosum</i> IFO 6345	3.6	3.6	1.8	0.9	1.6
<i>Rhizopus nigricans</i> SN 32	6.25	6.25	1.8	1.8	102.4 <
<i>Trichoderma virides</i> IFO 30498	6.25	6.25	0.9	0.9	51.2

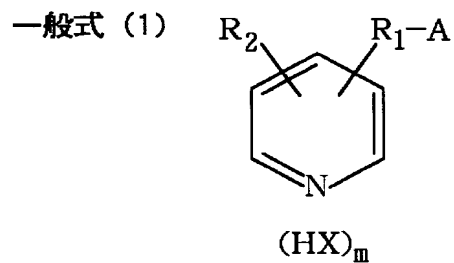
a) MIC はサブロー培地を用い、ブロス希釈法で測定した。30℃、7日間。

産業上の利用可能性

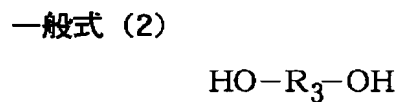
[0125] 本発明によれば、入手の容易なピリジン化合物を出発原料として、簡便、かつ安価に新規な殺菌性ピリジン化合物を提供することができる。

請求の範囲

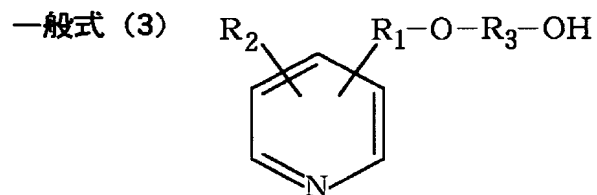
[1] 下記一般式(1)



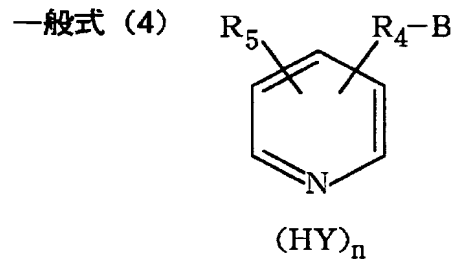
で表されるピリジン化合物と、下記一般式(2)



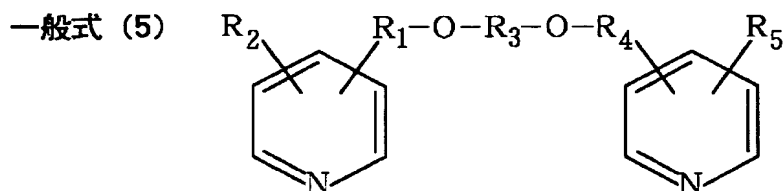
で表されるジオール類とを、強塩基の存在下に反応させることにより、下記一般式(3)



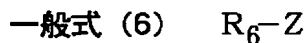
で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式(4)



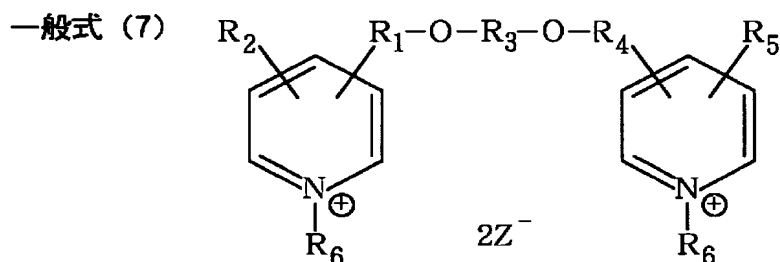
で表されるピリジン化合物とを強塩基の存在下に反応させることにより下記一般式(5)



で表されるピリジン化合物を製し、該化合物と下記一般式(6)



で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物とを反応させることを特徴とする下記一般式(7)



(但し、上記一般式(1)～(7)において、AおよびBは塩基の作用により脱離基として機能し、アルキルカチオンを生成し得る置換基であり、XおよびYは無機、もしくは有機のプロトン酸の対アニオンであり、mおよびnは0～1であり、 R_1 および R_4 は、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐の同一または異なるアルキル基であり、 R_2 および R_5 は、水素原子、同一または異なるハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R_3 は、炭素数2～12の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_6 は、炭素数1～18の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、Zは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO_2R_7 基(R_7 は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である)である。)で表される殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

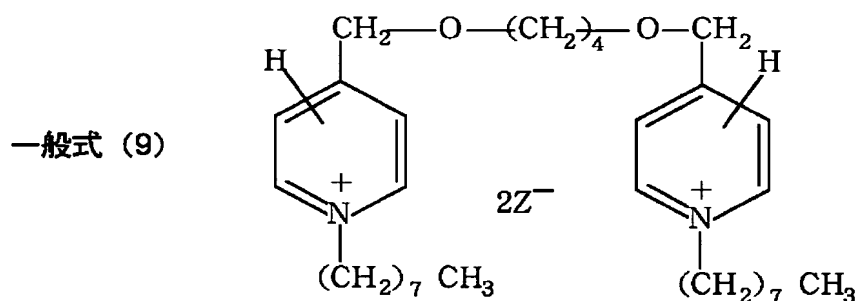
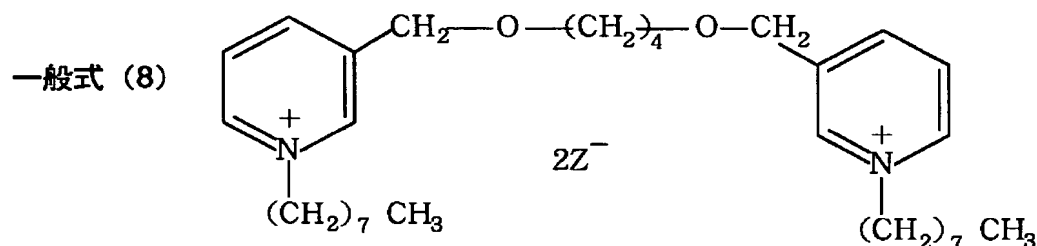
- [2] 前記一般式(1)で表わされる化合物と前記一般式(4)で表わされる化合物とが同一である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [3] 前記一般式(1)と前記一般式(4)における R_1 および R_4 が、 CH_2 基であり、 R_2 および R_5 が、水素原子である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

- [4] 前記一般式(2)で表されるジオール類が、1, 4-ブタンジオールである請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [5] 前記一般式(1)～(7)における R_1 および R_4 が、 CH_2 基であり、 R_2 および R_5 が水素原子であり、 R_3 が、炭素数2～12の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、AおよびBが塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、XおよびYが塩素アニオン、臭素アニオン、ヨウ素アニオン、低級アルキルスルホニルオキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシアニオン、低級アルキルカルボキシアニオン、置換もしくは無置換のベンゼンカルボキシアニオンまたはアセトキシアニオンであり、mおよびnが0～1である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [6] 前記AおよびBが、塩素原子であり、前記XおよびYが塩素アニオン、ベンゼンスルホニルオキシアニオンまたはアセトキシアニオンである請求項5に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [7] 前記強塩基が、アルカリ金属、その水素化物またはその水酸化物、アルキルリチウム、フェニルリチウムおよびアルカリ金属アルコキサイドのうちの少なくとも1種である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [8] 前記強塩基が、ナトリウムターシャリブトキサイドもしくはカリウムターシャリブトキサイドである請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [9] 前記反応を溶媒中に行ない、該溶媒が、非プロトン性極性溶媒である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [10] 前記溶媒が、ジメチルホルムアミドである請求項9に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [11] 前記一般式(3)で表される化合物を単離することなく、連続的に一般式(4)で表される化合物と反応させる請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [12] 前記一般式(3)における R_1 が、炭素数1～4の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_2 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、 R_3 が、炭素数2～12の直鎖もしくは分岐のアルキル基である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [13] 前記 R_1 が CH_2 基であり、 R_2 が水素原子である請求項12に記載の殺菌性ピリジン化

合物の製造方法。

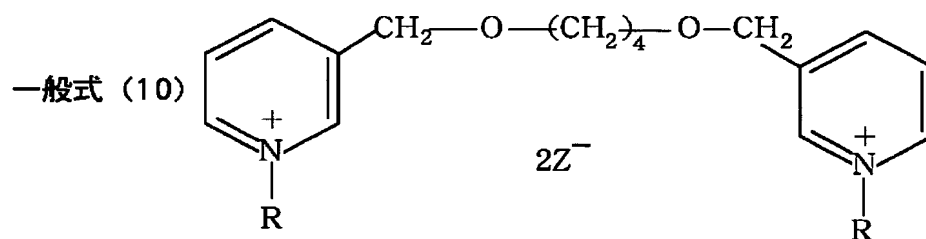
- [14] 前記 R_1 が、 CH_2 基であり、 R_2 が、水素原子であり、 R_3 が、炭素数4の直鎖のアルキル基である請求項12に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [15] 前記 R_1 が、炭素数1〜4の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 R_2 が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基であり、前記 R_3 が、炭素数2〜12の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、 R_4 が炭素数1〜4の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記 R_5 が、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [16] 前記 R_1 および R_4 が、 CH_2 基であり、前記 R_2 および R_5 が、水素原子である請求項15に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [17] 前記 R_3 が、炭素数4の直鎖のアルキル基である請求項15に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [18] 前記 R_6 が、炭素数1〜18の直鎖もしくは分岐のアルキル基であり、前記Zが、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [19] 前記 R_6 が、炭素数8、10または12の直鎖のアルキル基である請求項18に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [20] 前記 R_6 が、炭素数8、10または12の直鎖のアルキル基であり、前記Zが、臭素原子である請求項18に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [21] 前記一般式(5)で表されるピリジン化合物と前記一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物の反応に使用する溶媒が、低級脂肪族アルコールまたは非プロトン性極性溶媒である請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [22] 前記溶媒が、ジメチルホルムアミドである請求項21に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [23] 前記溶媒を使用せず、前記一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物を過剰に使用する請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。

- [24] 前記一般式(5)で表されるピリジン化合物を単離することなく、前記一般式(6)で表されるハロゲン化合物もしくはスルホン酸エステル化合物と反応させる請求項1に記載の殺菌性ピリジン化合物の製造方法。
- [25] 下記一般式(8)または一般式(9)で表わされることを特徴とする殺菌性ピリジン化合物。



(上記式中のZは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO_2R_1 基(R_1 は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である)である。)

- [26] 下記一般式(10)で表されることを特徴とする殺菌性ピリジン化合物。



(上記式中のRは $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 基または $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 基であり、Zは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子もしくは OSO_2R_1 基(R_1 は、低級アルキル基もしくは置換あるいは無置換のフェニル基である)である。)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D213/30, A01N43/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D213/30, A01N43/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-159608 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 13 June, 2000 (13.06.00), Full text; particularly, Claim 1; reaction formula 3; preparation examples 10, 18 (Family: none)	1-26
Y	JP 2003-267953 A (Hironori KORAI), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text (Family: none)	1-26
Y	JP 8-301703 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 19 November, 1996 (19.11.96), Full text (Family: none)	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 February, 2005 (07.02.05)

Date of mailing of the international search report
01 March, 2005 (01.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016540

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-95773 A (INUI CORP.), 14 April, 1998 (14.04.98), Full text (Family: none)	1-26
Y	JP 6-321902 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 22 November, 1994 (22.11.94), Full text (Family: none)	1-26
A	JP 2003-146956 A (Toagosei Co., Ltd.), 21 May, 2003 (21.05.03), (Family: none)	1-26
A	JP 7-191438 A (Eastman Kodak Co.), 28 July, 1995 (28.07.95), & EP 652477 A1 & EP 652477 B1 & US 5424176 A	1-26
P,X P,A	WO 2004/063160 A1 (Hironori KORAI), 29 July, 2004 (29.07.04), & JP 2004-345953 A	25,26 1-24

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/30, A01N43/40		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/30, A01N43/40		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-159608 A(大塚化学株式会社)2000.06.13, 文献全体、特に、請求項1、反応式3、製造例10、18参照(ファミリーなし)	1-26
Y	JP 2003-267953 A(高麗 寛紀)2003.09.25, 文献全体(ファミリーなし)	1-26
Y	JP 8-301703 A(大塚化学株式会社)1996.11.19, 文献全体(ファミリーなし)	1-2.6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 07.02.2005	国際調査報告の発送日 01.3.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍	4P 9550
電話番号 03-3581-1101 内線 3491		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-95773 A(イヌイ株式会社)1998. 04. 14, 文献全体(ファミリーなし)	1-26
Y	JP 6-321902 A(大塚化学株式会社)1994. 11. 22, 文献全体(ファミリーなし)	1-26
A	JP 2003-146956 A(東亜合成株式会社)2003. 05. 21(ファミリーなし)	1-26
A	JP 7-191438 A(イーストマン コダック カンパニー)1995. 07. 28 & EP 652477 A1 & EP 652477 B1 & US 5424176 A	1-26
PX PA	WO 2004/063160 A1(高麗 寛紀)2004. 07. 29 & JP 2004-345953 A	25, 26 1-24